

非平面アミドオリゴマーの自己組織化構造とヘリックス表面の機能化

Self-organized Structures of Homooligopeptides of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Amino Acid Bearing Nonplanar Amide Bonds, and Functionalization of Helix Surfaces

大和田 智彦 (Tomohiko Ohwada)

東京大学・大学院薬学系研究科・教授



研究の概要

アミド結合が非平面構造をとり、かつ水素結合を形成しないアミノ酸誘導体のポリペプチドを作成し、それがヘリックス構造のような規則的に繰り返す構造に折りたたまれ得るかを解析する。さらにヘリックス表面に官能基化や機能性原子団を導入することにより、ヘリックス間の会合によるバンドルなどの高次構造化の制御を行う。

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：自己組織化・非平面アミド・ヘリックス表面・一酸化窒素

1. 研究開始当初の背景・動機

非平面アミド構造を持つアミノ酸オリゴマーでヘリックス構造のような自己組織化構造が構築されるか？という根源的な疑問は今まで研究されていない。本研究課題は、非平面アミドを有する安定な7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの発見に基づきこの可能性を調査する。タンパク質の高次構造原理の根本に言及する本研究の予想される成果は有機化学はもちろん構造生物学、薬学に広く波及効果と意義をもつ。また本高次構造を利用した一酸化窒素放出材料合成への利用も独創的なものであり、ヘリックス構造を利用したより広い医薬化学的な分子材料創製の基礎研究となる。

2. 研究の目的

タンパク質やペプチド等の $\alpha$ -アミノ酸のオリゴマーの3次元構造は、アミド結合の剛性平面構造に由来する。アミド結合の平面性が、ヘリックス構造やストランド構造を誘起し、ペプチドの3次構造やさらに4次構造などの高次構造を作り出すと考えられている。水素結合の形成もアミド結合の平面剛性構造に起因した構造上の制約に由来する。一方、非平面構造をもつアミド結合を含むペプチド(オリゴマー)がヘリックス等の自己組織化した規則構造をとるかどうかが、またその可能な規則構造の化学的性質・物理的性質は全く未知である。本研究課題では我々が最近発見したアミドの非平面化を引き起こす7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン構造を組み込んだ $\beta$ -およ

び $\alpha$ -アミノ酸のホモオリゴマーを合成し、自己組織化構造および高次構造をとるかどうかを調査することを目的とする。非平面アミド結合を含むアミドオリゴマーの自己組織化構造の一般性を解明する。ヘリックス表面に官能化や機能性原子団を導入することによりヘリックス表面の機能化を利用した機能性有機材料の合成を行い、分子材料創製の基礎研究を展開する。

3. 研究の方法

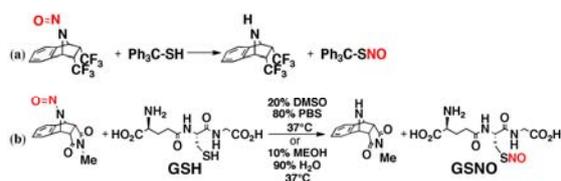
図(4.参照)に示す二環性構造を持つN-ニトロソアミンを合成して、その反応性を調べ、全く新しい機構、すなわちチオールへのS-トランスニトロソ化によってNO(一酸化窒素)発生剤を設計する。構造決定にはESI-TOF質量分析計を用いる。またNOの検出にはNO測定システムを用いる。

4. これまでの成果

**自己組織化構造を利用した機能性有機材料(一酸化窒素除放性オリゴマー)開発-ヘリックス構造表面の機能化の基礎研究**

自己組織的にヘリックス構造の柔軟性の制御の結果をふまえてヘリックス構造表面の機能化を行う。除放性一酸化窒素放出物質は持続的な一酸化窒素の放出を可能にし、一酸化窒素に由来する生物活性の持続的な作用が期待

できる注目の有機材料である。そのため新たな機構でのNO放出物質を、アミド結合と同様に2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン構造を用いて新たなS-トランスニトロソ化反応によるNO供与体(S-ニトロソチオール)の間接的な生成によりNO供与性を示すことを明らかにした(下図)。またN-ニトロソ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンは可視光によってN-NO結合の開裂が起きることがわかり、光照射による空間的・時間的に制御したNOの放出が可能になりつつある。本N-ニトロソアミンを上記のヘリックス構造に組み込む計画である。



### ヘリックス表面の機能化-ヘリックス構造の高次構造化の制御

ペプチド鎖は水中で単独で $\alpha$ -ヘリックス構造を取るペプチド鎖(Baldwin ペプチド)を用いた疎水性側鎖を持つアミノ酸の導入で、集合構造の制御が可能であることがわかりつつあり、現在成果を投稿論文にまとめている。

本研究課題で重要なアミドのシストランスの制御である自己組織化ヘリックス構造の柔軟性の制御(下の5.の図参照)の研究課題にもすでに着手しているが、二環性化合物の橋頭位に自在に置換基を導入する合成法の確立に時間がかかっている。本来この合成はとても難易度が高く、多くの知見の集積が必要である。現在、橋頭位にメチル基を導入する合成経路を確立しつつある。

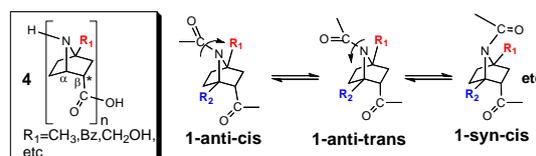
#### 5. これまでの進捗状況と今後の計画

これまで順調に研究が進展しており今回発見したトランスニトロソ化反応は画期的な発見である。今後の計画としては以下を重点的に行う。

#### 自己組織化ヘリックス構造の柔軟性の制

#### 御

本オリゴマーのヘリックス構造はアミドのtarns-cis異性化、窒素反転が起きるため複数のコンホマー(下右図)が混在する可能性があるが、現在までの本研究課題の成果では自己組織化構造の存在が示唆される。橋頭位に置換基 $R_1$ (あるいは $R_2$ )を導入し(下図)、tarns-cis異性を制御してヘリックス構造の堅さ



を制御する。

現在徹底的に合成経路を見直し、本年度集中的に実施する。新合成ルートも検討を行っておりキーステップについて集中的に検討を行っている。この化学が実現すると本研究課題は大きく進展する。

#### 6. これまでの発表論文等

(研究代表者は太字、研究分担者には下線)

1) Takahiro Yanagimoto, Takeshi Toyota, Norio Matsuki, Yumi Makino, Seiichi Uchiyama, **Tomohiko Ohwada**, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 736-737.

Transnitrosation of Thiols from Aliphatic N-Nitrosamines: S-Nitrosation and Indirect Generation of Nitric Oxide

2) Yuko Otani, Shiroh Futaki, Tatsuto Kiwada, Yukio Sugiura, Atsuya Muranaka, Nagao Kobayashi, Masanobu Uchiyama, Kentaro Yamaguchi and **Tomohiko Ohwada** *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11635-11644.

Oligomers of  $\beta$ -Amino Acid Bearing Nonplanar Amides form Ordered Structures

ホームページ等

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~yakka/index.html>